UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

FACULTÉ DE MÉDECINE N° 85

ESSAI DE PATHOGÉNIE DES ÉTATS CHOLALÉMIQUES

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue à la Faculté de Médecine de Montpellier

Le 29 juin 1922

PAR

CLOTTENS (Joseph-Léon-Marie)

Né à Malines (Belgique), le 11 mars 1892

Candidat en Sciences de l'Université de Louvain

Croix civique (1914-1918)

Pour obtenir le Grade de Docteur en Médecine

Examinateurs de la Thèse

HÉDON, professeur, *Président*.
JEANBRAU, professeur.
DELMAS, agrégé.
MESTREZAT, agrégé.

Assesseurs

MONTPELLIER

Imprimerie l'ABEILLE (Coopérative Ouvrière)

14, Avenue de Toulouse. — Téléphone : 8-78

1922

ESSAI DE PATHOGÉNIE

DES

ÉTATS CHOLALÉMIQUES

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

FACULTÉ DE MÉDECINE N° 85

ESSAI DE PATHOGÉNIE DES ÉTATS CHOLALÉMIQUES

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue à la Faculté de Médecine de Montpellier

Le 29 juin 1922

PAR

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN-

CLOTTENS (Joseph-Léon-Marie)

Né à Malines (Belgique), le 11 mars 1892

Candidat en Sciences de l'Université de Louvain

Croix civique (1914-1918)

Pour obtenir le Grade de Docteur en Médecine

Examinateurs de la Thèse

HÉDON, professeur, *Président.*
JEANBRAU, professeur.
DELMAS, agrégé.
MESTREZAT, agrégé.

Assesseurs

MONTPELLIER

Imprimerie l'ABEILLE (Coopérative Ouvrière)

14, Avenue de Toulouse. — Téléphone : 8-78

1922

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Professeurs

Anatomie	MM. GILIS.
Histologie	VIALLETON.
	GRYNFELTT.
Physiologie	HEDON.
Physique médicale	N...
Chimie biologique et médicale	DERRIEN, *doyen.*
Botanique et histoire naturelle médicales	GRANEL.
Anatomie pathologique	MASSABUAU.
Microbiologie	LISBONNE.
Pathologie et thérapeutique générales	BOSC.
Pathologie interne	N...
Thérapeutique et matière médicale	VIRES.
Hygiène	BERTIN-SANS (H.)
Médecine légale et toxicologie	N...
Clinique médicale	DUCAMP.
	VEDEL.
Clinique chirurgicale	TEDENAT.
	FORGUE, *assesseur*
Clinique obstétricale	VALLOIS.
Clinique des maladies mentales et nerveuses	MAIRET.
Clinique ophtalmologique	TRUC.
Clinique des maladies des enfants	N...
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	ESTOR.
Clinique gynécologique	DE ROUVILLE.
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	MOURET.
Clinique des maladies des voies urinaires	JEANBRAU.

Honorariat

Doyens honoraires : MM. VIALLETON et MAIRET.

Professeurs honoraires : MM. E. BERTIN-SANS, RODET et BAUMEL.

Secrétaires honoraires : MM. GOT et IZARD.

Chargés de Cours complémentaires

Anatomie	MM. GRYNFELLT.
Clinique propédeutique de chirurgie	RICHE.
Clinique propédeutique de médecine	RIMBAUD.
Clinique des maladies des vieillards	EUZIERE.
Clinique des maladies syphilitiques et cutanées	MARGAROT.
Médecine opératoire	SOUBEYRAN.
Pathologie chirurgicale	ETIENNE.
Accouchements	DELMAS (P.).
Pharmacologie	GALAVIELLE.
Matière médicale	CABANNES.
Stomatologie	Dr WATON.
Histologie	Dr GRANEL (F.).

Agrégés en exercice

Médecine	MM. LEENHARDT.	Chirurgie	MM. RICHE.
	GAUSSEL.		ETIENNE.
	EUZIERE.		LAPEYRE.
	RIMBAUD.	Accouchements	DELMAS (P.)
	MARGAROT.	Histoire natur.	GALAVIELLE.
Anatomie	DELMAS (J.).		CABANNES.
Chimie	MESTREZAT.	Physique	PECH.

Examinateurs de la thèse :

MM. HÉDON, profr, *président.*
JEANBRAU, professeur.
MM. DELMAS, agrégé.
MESTREZAT, agrégé.

La Faculté de Médecine de Montpellier déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leur auteur ; qu'elle n'entend leur donner ni approbation, ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON AMI ET COMPAGNON D'ÉTUDES

PAUL WAUTERS

MÉDECIN AUXILIAIRE DE L'ARMÉE BELGE

CHEVALIER DE L'ORDRE DE LÉOPOLD

Médecin d'une conscience professionnelle incomparable et d'un zèle patriotique exemplaire ; frappé mortellement le 28 septembre 1918 au moment où il donnait ses soins aux blessés en première ligne, est tombé en criant : « C'est pour la patrie ! » *Au front à l'infanterie depuis 50 mois : croix de guerre.*

A MES PARENTS ET MES AMIS

A MES MAITRES

J. CLOTTENS.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547021_0069

ESSAI DE PATHOGÉNIE
DES
ÉTATS CHOLALÉMIQUES

La fonction biliaire est l'une des fonctions les plus importantes du foie ; la bile déversée par le cholédoque est un liquide pécilochimique à la fois excrétion et sécrétion contenant des pigments, des sels biliaires et de la cholestérine.

Les pigments biliaires, bilirubine et biliverdine, sont formés par les cellules hépatiques aux dépens de l'hémoglobine du sang. Ceux-ci, hydratés dans l'intestin, rejetés en partie, sont pour la plupart réabsorbés par la muqueuse intestinale et ramenés au foie par la veine porte.

Les sels biliaires sont formés dans le foie par la combinaison de l'acide cholalique avec la taurine et le glycocolle : suivant l'hypothèse de Grigaut l'acide cholalique serait formé dans le foie par l'oxydation de la cholestérine.

Dans l'intestin, les sels biliaires contribuent puissamment à l'émulsion des graisses ; l'abaissement notable de la tension superficielle du chyme qui les contient facilite la dialyse des termes utilisables de la digestion.

Eliminés en partie avec les fécès, la muqueuse intesti-

nale en réabsorbe beaucoup et la veine porte les ramène au foie, après décomposition en leurs éléments : acide cholalique, glycocolle et taurine.

Les nombreux travaux de Chauffard, Laroche et Grigaut ont montré que la *cholestérine* provient surtout de l'alimentation et qu'elle a son métabolisme réglé principalement par les capsules surrénales aux dépens des graisses alimentaires.

Il paraît vraisemblable d'admettre, avec Chauffard et Grigaut, que la cholestérine et les graisses de la bile sont dues à une sécrétion épithéliale des canaux biliaires.

La cholestérine est normalement éliminée par le foie; mais, d'après l'opinion de ces mêmes auteurs, ce ne serait qu'en faible partie sous forme de cholestérine, la majeure partie apparaissant dans la bile sous forme d'acide cholalique.

Déversée dans l'intestin, elle participe au métabolisme des graisses et est récupérée par la muqueuse.

Tel est, dans l'état actuel de nos connaissances, le « *cycle entéro-hépatique physiologique de la bile* ».

En ces quinze dernières années, notre conception des ictères a singulièrement évolué. Selon les théories anciennes tout trouble fonctionnel du foie devait entraîner non pas la rétention biliaire, mais au contraire une diminution de cette sécrétion.

Les données récentes apportées dans la pathogénie par Widal et Abrami montrèrent qu'il fallait attribuer les ictères infectieux à des *lésions de la cellule hépatique* et que l'ictère hémolytique comportait une *biligénie pigmentaire extrahépatique*.

Lemierre et Brulé prouvèrent que certains ictères pouvaient être *dissociés*, et, dans ses récentes recherches sur les ictères, Brulé (1922) émet l'hypothèse qu'un trouble fonctionnel du foie peut entraîner la rétention biliaire comme une lésion du rein entraîne l'azotémie.

Dans ces ictères par *insuffisance hépatique* les cellules renversant le sens de la sécrétion renvoient dans le sang la totalité ou une partie *qualitative* de leur sécrétion normale.

De jour en jour l'importance pathogénique des rétentions isolées des sels biliaires augmente : en dehors de tout ictère les sels biliaires existent fréquemment dans l'urine. La difficulté de les caractériser dans le sérum m'a conduit, dans un récent travail, à rechercher un moyen pour les déceler dans ce milieu. Le vieux procédé des tubes capillaires m'a permis d'une façon cliniquement satisfaisante de suivre dans les sérums l'abaissement considérable de la tension superficielle que ces sels confèrent à leur solution.

Grâce à ce procédé, les rétentions biliaires, qu'on n'avait pu étudier que dans l'urine, où il ne passe que ce que le rein peut bien laisser passer, peuvent être suivies dans le sérum et donner la clef pathogénique de certains ictères graves où le rein, trop lésé pour servir d'émonctoire occasionnel à l'acide cholalique, le retient en totalité dans le milieu intérieur.

Ceci nous mène à envisager le cycle pathologique de l'excrétion biliaire : « *cycle hépato-rénal de la bile* ».

Nous envisagerons principalement la cholestérinémie et la cholalémie.

Bouchard a démontré l'innocuité des *pigments biliaires* introduits dans l'organisme : la formation extrahépatique de la bilirubine aux dépens de l'hémoglobine libérée

en excès (Brulé, Widal, Abrami, 1907) n'a jamais entraîné aucun trouble morbide.

La rétention de la *cholestérine* chez les hépatiques est directement liée au fait de la rétention biliaire et absolument indépendante de la cause de cette rétention (Chauffard).

D'une manière générale, le degré d'hypercholestérinémie est proportionnel au degré de rétention des autres éléments de la bile ; mais ce n'est là qu'une règle générale : nombreux sont les cas où cholestérine, sels biliaires et pigments évoluent dans le sang d'une manière indépendante (Chauffard-Laroche).

Et puisque l'acide cholalique serait formé dans le foie, si un obstacle survient à l'utilisation de ce corps, il est logique d'admettre, et l'expérience le prouve, que dans les cas de rétention le foie s'adapte à son nouveau mode d'existence et n'oxyde plus la cholestérine ; la cholestérine sera retenue non transformée dans le milieu intérieur ; nous verrons que ce procédé de défense n'a pas toujours le temps de s'établir et qu'il est souvent précédé d'un stade d'hypercholémie saline où il semble exister un fléchissement de la teneur du sérum en cholestérine.

J'exposerai en premier lieu les diverses expériences et observations que j'ai réunies pour cet essai.

Observation I

Le 17 mai, M. le professeur Hédon pratiquait sur une chienne de 18 kilogr. une laparotomie latérale ; ligature double du cholédoque, résection.

	Le 17		Le 18		Le 19	Le 20
	10 h.	18 h.	10 h.	18 h.		
	—	—	—	—	—	—
Sérum						
Tension superficielle.....	68,71	.....	61,92	59,38	60,23	60,23 dynes
Cholestérine au litre.....	2,82	.....	1,87	2,2	1,71	1,40 gr.
Pettenköffer-Ville	0	.....	.....		.....	+
Hémoglobine.....	0	.....	.....		0	0
Coagulation sang.....	normale	.....	thrombose		thrombose fémorale	thrombose et coagulation énorme
Urine						
Tension superficielle.....	71,26	68,71	57,26	55,56	69,56	64,05 dynes
Hay.....	0	0	+	+	0	0 ?
Salkowski	0	.....	.....		.....	.....
Pettenköffer-Ville	0	.....	.....	+	.....	.....
Albumine.....	0	0	0		+ +	+ +
Sucre.....	0	.....	.....		+	+
Microscopie.....	urates, cellules épithéliales		.....		cylindres granuleux	cylindres granuleux nombreux
Bile						
Cholestérine	4,99	.....	.....		.....	1,40 gr.

Le 22 mai on sacrifie l'animal.

A l'autopsie : Foie très congestionné, vésicule énorme, Les reins sont gros et très congestionnés.

Interprétation. — La chose la plus frappante de cette expérience est le fait qu'au troisième jour la tension superficielle de l'urine, primitivement abaissée par la rétention totale et brusque de la bile, soit remontée à la normale. La présence d'une grosse quantité d'albumine et, au microscope, les cylindres granuleux extrêmement nombreux, expliquent cette anomalie par une néphrite : dans sa thèse, Gouget avait démontré l'influence néfaste des sels biliaires sur les cellules nobles du rein. Plus rapidement qu'on ne l'aurait cru s'établissait la filiation des accidents : cholémie, altération rénale, insuffisance rénale, auto-intoxication mixte par urémie et cholémie.

Le taux des sels biliaires contenus dans le sang est loin d'avoir suivi le même sort que dans l'urine ; la cholalémie, décelée par l'abaissement de la tension superficielle, est restée considérable.

Mais l'abaissement de la tension superficielle constatée dans le sérum de ce chien est-il l'image fidèle de son taux cholalémique ? Certes, l'hémoglobine pourrait être rendue responsable d'une partie de cette dénivellation, mais nous avons constaté au spectroscope l'absence de ce corps et la réation de Pettenköffer-Ville a montré, dans un liquide d'extraction à l'acétone du sérum du 18 soir, la raie caractéristique et nette dans le vert et une ombre plus large et nettement perceptible dans le jaune.

Je crois donc possible de conclure que la dénivellation constatée et qui répondrait à un taux d'environ

2 grammes de sels biliaires par litre peut être pour la plus grande part attribuée à cette substance.

Il est classique de dire que l'ictère avec rétention crée un état humoral qui prolonge le temps de saignement.

Ici au contraire rien de semblable et, dès le second jour, la ponction stérile des jugulaires avait thrombosé ces veines sur une large étendue.

Le dernier jour la ponction devint presque impossible, le sang coagulait dans la lumière même de l'aiguille.

En résumé : Enorme hypercoagulabilité. Hypocholestérinémie marquée. Cholalémie. Lésion extrêmement grave du rein. Absence de sels biliaires dans l'urine.

Observation II

On sait que le cobaye ne survit pas plus de 24 heures à la ligature du cholédoque ; j'ai répété cette expérience sur 15 animaux : ligature simple, fermeture rapide de la paroi en deux plans : plusieurs animaux sont morts vers la 12e heure ; je n'ai pu en sacrifier qu'*un* à la 41e heure, les autres l'ont été de la 3e à la 24e heure.

Cobayes de 450 gr.	Sérum sanguin	Urine	Foie	Rein
Normal.....	T. S. 72,95 dynes	T. S. 62,71 dynes Cristaux d'urates	.....	.....
3 heures.....	T. S. 62,77 dynes cholestérine +	T. S. 58,47 dynes albumine ?	légère congestion	lésions tubes contournés
6 heures.....	T. S. 55,14 dynes chol. —	T. S. 52,54 dynes albumine +	nécrose	id.
9 heures.....	T. S. 55,99 dynes chol. — —	T. S. 52,54 dynes albumine +	nécrose	id.
12 heures.....	T. S. 54,29 dynes chol. — — —	T. S. 54,71 dynes albumine + +	grosse nécrose	id.
19 heures.....	T. S. 62,77 dynes chol. —	T. S. 54,71 dynes albumine + +	grosse nécrose	id.
24 heures.....	T. S. 63,62 dynes chol. normale	T. S. 57,63 dynes albumine + +	énorme nécrose	énorme tuméfaction trouble
41 heures.....	T. S. 68,76 dynes chol. + léger	T. S. ? albumine + +	nécrose totale	id.

Tous ces animaux présentaient une hémolyse laissant malgré toutes les précautions une notable quantité d'hémoglobine dans le sérum.

A partir de 6 heures de rétention, la coagulation est extrêmement rapide et la ponction du cœur des animaux de 12, 19, 24 heures est difficile, le sang se coagulant dans l'aiguille.

Les mesures de tension superficielle de l'urine ont été pratiquées sur des liquides séparés par centrifugation de la bouillie uratique que tient en suspension l'urine de ces animaux.

L'animal sacrifié au bout de 3 heures avait reçu sous la peau le contenu d'une vésicule biliaire d'un animal neuf.

En résumé: Hypercoagulabilité. En général, hypocholestérinémie. Abaissement notable de la tension superficielle du sérum. Néphrite. Cholalémie.

Lésions du foie.— *Macroscopiquement :* Foie congestionné semé de plages jaunâtres qui tranchent sur la couleur sombre de l'organe.

Au microscope : Nombreuses zones de nécrose des cellules des cordons de Remak qui gardent leur architecture tout en perdant leurs noyaux et toute colorabilité du protoplasme,

Aux stades plus avancés les vacuoles graisseuses des cellules dégénérées, dissoutes dans la préparation, ne laissent que les squelettes des cellules.

Le foie de 41 heures ne montre que quelques rares cellules colorables autour des espaces portes.

Lésions du rein.— *Macroscopiquement :* Légère congestion.

Au microscope : Lésion diffuse de tuméfaction trouble extrêmement marquée sur l'épithélium des tubes contournés dont la lumière est obstruée.

Les tubes droits dans les stades avancés se vident de ce qui leur reste de cellules épithéliales.

Les glomérules semblent peu touchés ; il y a pourtant une peu de sang dans les tubes contournés.

Tissu conjonctif normal ; capillaires extrêmement dilatés, quelquefois rompus en nappes hémorragiques.

Je dois à la grande obligeance du professeur Grynfeltt d'avoir pu exécuter ces coupes dans son beau laboratoire de l'Institut Bouisson-Bertrand ; je l'en remercie bien vivement et l'assure de ma reconnaissance.

Observation III

Je ne puis résister au désir de confronter un des multiples cas d'ictère grave publiés dans la littérature avec les expériences qui précèdent.

Société Médicale des Hôpitaux, 14 mai 1914 : Ictère grave primitif avec prédominance de lésions rénales.

MM. Œttinger et P.-L. Marie rapportent un cas d'ictère grave survenu chez un boucher de 31 ans sans passé morbide. L'affection débuta subitement par un frisson et des douleurs articulaires : l'ictère apparut le 4e jour, devint rapidement intense et s'accompagna de purpura et d'hémorragies sous-conjonctivales ; il existait en même temps une *anurie presque complète*, les urines renfermaient très peu d'urée et de chlorures et seulement des traces de pigments biliaires, alors que ceux-ci

abondaient dans le sérum ainsi que l'urée (4 gr. 25 par litre).

La mort survint dans le coma après huit jours de maladie. L'autopsie montra un foie très hypertrophié (2.200 gr.) présentant des zones de régénérescence évidente avec de nombreuses karyokynèses ; l'ordination trabéculaire était respectée et les lésions cellulaires, très circonscrites, étaient modérées. Par contre, le rein était profondément lésé : tous les tubes sécréteurs étaient détruits, leur nécrose massive contrastant avec l'intégrité du système excréteur. L'étiologie de ce cas demeura inconnue, les hémocultures étant restées négatives.

Observation IV

Les rétentions biliaires que nous avons décrites jusqu'ici avaient comme caractère commun la brutalité de leur genèse.

Voici l'observation d'une rétention totale lentement établie par cancer de la tête du pancréas vérifiée à la nécropsie.

J. C..., salle Fouquet, 1922 (Service du Prof. Ducamp).

En décembre, trouble digestif ; en janvier, commence à jaunir ; en avril, teint ictérique presque bronzé ; pas de gros foie, pas d'ascite, matières décolorées.

Urine : Urée 15 grammes. Albumine présence. Pigments biliaires abondants. Cholestérine urinaire existe mais indosable.

Sérum. — Urée 2 grammes. Cholestérine 5,25. La tension superficielle de ce sérum n'a pu être prise, la

lipémie étant tellement abondante que le sérum était visqueux.

Observation V

Dans leur travail sur les ictères hémolytiques acquis avec hypocholestérinémie, MM. Oulmont et Boidin publient un tableau qui jette un jour singulier sur le rôle empêchant de la cholestérine.

	Résistance globulaire	Dosage cholestérine	Action empêchante envers saponine
	—	—	—
Ictère hémolytique	57	0,90	2
—	45	1,50	3
—	52	0,95	2
—	50	0,90	2
—	52	1,15	2
Sérum normal	44	1,80	3
Cirrhose de Hanot.....	35	»	8
Ictère lithiasique.....	36	8,16	12
— néoplasique.....	34	5,34	14
— par rétention.....	30	5,14	18

Observation VI

Dans les cinquante sérums que j'ai examinés au laboratoire de chimie des cliniques de l'Hôpital Général pour y doser la cholestérine par la méthode colorimétrique de Grigaut, j'ai eu l'occasion de constater que les nombreux sérums, dans lesquels l'analyse décelait une hypercholestérinémie, présentaient un caillot caractéristique que les anciens avaient qualifié de couenneux.

Le retard de la coagulation permet en effet aux globules blancs de remonter à la surface et de recouvrir la masse sombre des globules rouges d'une couche translucide et claire.

Observation VII

Dans une étude sur les liquides d'hydrocèle publiée à la Société des sciences médicales de Montpellier par MM. Lisbonne et Lapeyre, ces auteurs trouvèrent que le chloroforme ajouté à cet exsudat, par ailleurs spontanément incoagulable, occasionnait la coagulation de ce liquide.

L'analyse du chloroforme ayant déterminé la transformation du sol en gel montre qu'il s'est enrichi de cholestérine ; on peut admettre que c'est en privant ce milieu de ce lipoïde que la coagultation a pu se produire.

De l'ensemble de ces faits, il résulte que la rétention pathologique de l'acide cholalique dans l'organisme influe principalement sur l'état physico-chimique du sang et sur le parenchyme rénal.

Je voudrais brièvement considérer d'abord le sang des cholalémiques, ensuite la répercussion des sels biliaires sur le rein.

Le sang des cholalémiques

Dans la rétention biliaire c'est la cholestérine qui joue un rôle de premier plan pour l'équilibre sanguin.

Un grand nombre de biologistes ont montré que la cholestérine est un puissant agent anti-hémolytique ; elle présente cette action vis-à-vis de nombreuses substances hémolysantes, les unes végétales : saponine, solanine ; d'autres animales : venin de cobra ; d'autres bactériennes, chimiques, physiques même : tétanolysine, savon, eau distillée.

Ces données nous conduisent à nous demander s'il n'y a pas de rapport entre la résistance globulaire et le taux de la cholestérinémie (Oulmont et Boidin).

En se servant d'une méthode excellente, Vaquez et Ribière mirent hors de conteste cette notion de l'hyper-résistance globulaire dans l'ictère par rétention ; la résistance maxima étant augmentée, il est logique de penser, qu'à la suite de l'hémolyse produite par les sels biliaires dans l'organisme, ce dernier fabriquait et mettait en circulation des globules plus résistants (Rist et Brulé). Au point de vue hémolyse, cholestérine et sels biliaires semblent bien jouer un rôle antagoniste. Je pense qu'il en va de même dans la coagulation sanguine.

Certes, l'étude de la coagulation sanguine est trop difficile et trop pleine de dangers pour que j'ose m'y aventurer. Cependant, dans les expériences que j'ai relatées, le rôle anticoagulant de la cholestérine me semble si frappant que je ne puis m'empêcher de lui accorder un rôle comparable à l'*antithrombosine* du sang qu'un grand nombre d'auteurs ont démontrée sécrétée par le

foie : Contejean, Gley et Pachon, Hédon et Delezenne (1896), Nolf (1904).

Les sels biliaires semblent bien, eux aussi, avoir un rôle *thromboplastique*.

L'action réciproque que semblent exercer les sels biliaires et la cholestérine dans la coagulation mérite, en effet, ces qualificatifs :

Plus la teneur de *l'antithrombosine cholestérine* est élevée et plus pénible est la coagulation par les substances *thromboplastiques* ; vient-elle à fléchir comme dans les expériences, la coagulation apparaît brutale ; l'hypercholestérinémie apparaissant, la coagulation est retardée ou même empêchée.

Dans les cas de rétention brutale, d'ictère grave ou de ligature du cholédoque, il y a hypocholestérinémie combinée avec hypercholalémie et, dès lors, hypercoagulabilité et thrombose.

Dans les cas de rétention progressive, il y a hypercholestérinémie ; le foie n'oxyde plus la cholestérine que tout autant que l'organisme peut utiliser l'acide cholalique, et on observe l'hyperrésistance globulaire et le retard de la coagulation : l'allongement du *temps de saignement* proposé comme signe d'hépatisme repose sur ce fait.

Loin de moi l'idée d'attribuer aux sels biliaires seuls le rôle thromboplastique ou d'assigner à la cholestérine l'unique rôle antithrombosique, car ce dernier corps a une action biochimique autrement large et il est sage, dans l'état actuel de nos connaissances, de ne parler de ces corps que comme échantillons représentant des groupes plutôt que des formules chimiquement définies.

Le rein des cholalémiques

Emonctoire accidentel des sels biliaires, le rein est extrêmement sensible à des doses anormales de ces sels : rien n'est plus frappant que de voir une dégradation aussi profonde de tous les épithéliums rénaux après 6 ou 9 heures de rétention.

A priori il faut distinguer les rétentions brusques que l'on peut déclarer fatales, des rétentions progressives dans lesquelles les divers facteurs d'accommodation peuvent jouer. Certes il est logique d'admettre qu'il y a un seuil au-dessous duquel la rétention peut évoluer sans détruire son émonctoire ; mais s'il est dépassé ou bien si le rein malade avant la rétention, comme c'est le cas pour les brightiques, ne peut tolérer une surcharge nouvelle, alors c'est, d'une part, la grosse néphrite cholalémique et, d'autre part, menace d'*ictère grave*.

Car tout est là dans l'ictère grave : si le rein n'excrète plus les sels biliaires et agrave d'une azotémie la cholémie existante, on conçoit et l'exitus et tous les phénomènes d'hémolyse et de prostation nerveuses.

Mais, sans aller aux extrêmes, le seuil peut être légèrement dépassé et créer une *néphrite* qui évoluera comme toutes les néphrites.

Rien ne prouve que les états pathologiques qui créent à la fois un état d'hépatisme et d'hypocholestérinémie (typhoïde, scarlatine, grippe, appendicite) n'aient pas une cholalémie à l'origine des néphrites qu'ils occasionnent.

Dans un travail remarquable, MM. Le Noir, Richet fils

et Jacquelin attirent l'attention sur les hépatites et néphrites secondaires à l'ulcus : ils signalent des cas d'ictère graves déterminés par l'action du chloroforme sur un foie déjà malade et un rein déjà touché.

CONCLUSIONS

Des considérations qui précèdent il ressort :

1° Que la gravité des états ictériques paraît être fonction dans une large mesure des lésions rénales, conséquence de la cholalémie.

2° Que le rein est la soupape de sûreté du foie ; qu'il faut donc le surveiller de très près dans les cas de rétention biliaire.

3° Doser la cholestérine et les sels biliaires et établir le rapport de leur taux dans le sérum peut fournir un procédé d'appréciation de la gravité des états ictériques.

4° Un certain nombre de faits cités dans ce travail m'amènent à faire un rapprochement entre la teneur en cholestérine et les phénomènes de coagulation.

Dans ce travail inaugural j'ai posé plus de jalons et fait plus d'hypothèses que démontré de faits.

Ceux-ci semblent pourtant assez nombreux et démonstratifs pour autoriser ces conclusions.

J'espère pouvoir m'engager ultérieurement dans la voie des recherches ainsi indiquées.

BIBLIOGRAPHIE

Action toxique de la bile

Bard. — Les bradycardies ictériques (Sem. méd., 1903).

Bayer. — Gallenhämolyse (Bioch. Zeit., 1908, tome IX).

Feltz et Ritter. — Action des divers principes de la bile sur l'organisme (Journ. de l'anat. et de la physiol., juin 1876. — Acad. Sciences, 1882).

Fenyvens. — Action hémolytique de la bile (Bioch. Zeit., 1907, page 14).

Lyon-Caen. — Thèse Paris, 1911.

Parisot. — Mécanisme de la bradycardie ictérique (Congrès méd. Paris, 1910).

Roger (H.). — La toxicité de la bile (Presse méd., 27 mars 1912).

Rolleston (David). — Disease of the liver (Londres, 1912).

Ictères dissociés

Abrami (P.). — Les ictères infectieux d'origine septicémique (Thèse Paris, 1910).

Jenhamou. — (Bull. de thérap., juin 1919. — Paris méd., 31 mai 1919).

Bonanni. — L'urine dans l'ictère grave (Bull. d. R. Acad. med. de Roma, 1899).

Babalian. — Thèse Paris, 1921.

Brault et Garban. — Dissociation de la sécrétion biliaire (Soméd. hôpitaux Paris, 7 février 1913).

Brulé. — Insuffisance hépatique et rétention biliaire (Journ. méd. fr., février 1922).

— Thèse Paris, 1909.

— Recherche sur les ictères (Masson, 1922).

Castaigne. — Bullet. Soc. hôpitaux Paris, 1907.

Championnet. — Les ictères au cours du traitement par novarsénobenzol (Thèse Lyon, 1920).

Chauffard (A.). — Valeur clinique de l'infection comme cause de lithiase biliaire (Revue de médecine, 10 février 1897).

— Les dissociations des états cholémiques (Presse méd., 1913).

Croissant. — Recherches sur la dissociation de la sécrétion biliaire (Thèse Paris, 1913).

Debrez (L.). — Le traitement et la pathogénie de la lithiase biliaire (Bull. Acad. méd. Belgique, 1913).

Falta. — Epreuve de la bile (Münchener mediz. Woch., 30 sept. 1921).

Faugeron. — Les dissociations de la rétention biliaire (Thèse Paris, 1913).

Flandin (Charles). — Pathogénie de la lithiase biliaire (Thèse Paris, 1918).

Frerichs. — Traité des maladies du foie (édition française, 1866).

Gouget. — Thèse Paris, 1895.

Hanot. — Société Biologie, 1889.

— Archives générales de médecine, janvier 1885.

Lemierre et Brulé. — Dissociation de la sécrétion biliaire (Soc. méd. hôp. Paris, 23 décembre 1910).

— Rétention biliaire dissociée et ictères (Mouvement médical, 1913).

Lyon-Caen. — La tension, superficielle son application à la différenciation des choluries (Thèse Paris, 1910).

Meillère (G).— Etude critique des procédés d'isolement des acides biliaires (Journal pharmacie et chimie, 16 mai 1922).

— Société de Biologie, 26 août 1901, 26 octobre 1901, 26 avril 1913.

— Société de pharmacie, 6 avril 1921, 3 mai 1922.

— Tribune médicale, avril 1913; *ibid.*, 1921.

Muller (H.). — Etude clinique sur la signification des acides biliaires de l'urine (Schweizerische med.Woch. Bâle, n° 5, 2 février 1922).

Triboulet. — Société de Biologie, 1910.

Widal, Abrami et Jancovesko. — Ictère et chloroforme (Pressse méd. 11 déc. 1920). — C. R. Acad. sc., 9 mai 1921.

Lenoir, Richer fils et Jacquelin. — Hépatites et néphrites secondaires à l'ulcus (Annales méd., 1921, tome 9. — Soc. méd. hôp., 18 nov. 1920).

La cholémie saline

Gilbert et Chabrol. — La cholémie saline dans les ictères (Soc. de Biol., 18 décembre 1920).

— Recherches stalagmométriques sur la chlorurie saline (Soc. de Biol., 15 janvier 1921).

Gilbert et Herscher. — Société de Biologie, 27 mai 1905, 8 juillet 1905, 22 juillet 1905, 17 mars 1905, 7 avril 1906, 24 juillet 1906, 1er juin 1907, 8 juin 1907, 18 juillet 1908. — Presse méd., 21 mars 1906, 4 avril 1906.

— Cholémie et cholémimétrie (Traité du sang. Baillère, 1921).

Gilbert, Herscher et Posternak. — Société de Biol., 11 février 1905.

Gilbert et Lereboullet. — Soc. de Biol., 3 juin 1905, 10 juin 1905, 17 juin 1905, 24 juin 1905, 12 juillet 1905.

Grigaut (A.). — Recherche de l'urobiline dans le sang et dans les humeurs (Soc. de Biol., 8 mai 1909).

Grimbert. — Procédé des recherches des éléments de la bile dans les produits de l'organisme (Paris médical, juin 1914).

Tension superficielle

Billard. — Rapports entre la tension superficielle. la viscosité et toxicité des alcools (C. R. Soc. Biol., 1902, t. Ier, page 493, 1904, page 452 ; janvier, février, mars, octobre 1905 ; 1906, page 1011).

Buffa. — La tension superficielle du sérum du sang (Arch. ital. de biol., t. XL, page 110).

Carracido. — Origine et formation des acides biliaires dans l'organisme (Congrès intern. de médec. Madrid, 1904).

Clottens. — Estimation quantitative des sels biliaires dans le sérum (Soc. médic. Montpellier, juin 1922).

Doumer (Ed.). — Abaissement de la tension superficielle de l'eau par le glycocholate de soude (Société Biologie, 12 février 1921).

— Action du chlorure de sodium sur dissolution de glycocholate de soude (Société Biologie, 12 mars 1921, 11 avril 1921).

— Société de Biologie, 13 juin 1921.

Duhot et Gernez. — Action du thymol sur la tension superficielle (Société de Biologie, 11 avril 1921).

— Variations physiologiques de la tension superficielle (Société de Biologie, 4 juillet 1921).

Duclaux. — Annales de chimie et physique, 1870, page 76 ; 1878, page 378.

Goeppelsroeder. — Kapillaranalyse. Bâle, 1901.

Grademvitz. — Methoden zur Bestimmung der Steighöhe (*In* Diss. Breslau, 1902).

Guye et Perrot. — Arch. des sc. phys. et nat. Genève, t. VIII, 1899; t. XI, 1901 ; t. XIII, 1902 ; t. XV, 1903.

Herrmann. — De effectu sanguinis diluti in secretionem urinæ.

Laffargue. — Insuffisance hépatique et réaction de Hay dans la pneumonie (Thèse Bordeaux, 1902).

Mario-Mayer. — Arch. de Fisologia, 1907, page 492.

Martin. — Tension superficielle des urines en rapport avec l'albuminurie (Thèse Bordeaux, 1901).

Schuyten et Clottens. — Estimation quantitative de la réaction Hay (Soc. médic. Montpellier, mai 1922).

Traube. — Ber. der deutsch. chem. Gesellsch., t. XXIV, 1891.

Zunz. — Recherches stalagmométriques sur les albuminoses et les peptones (Bulletin de la Société Royale des sciences médicales et naturelles de Bruxelles, 1913).

Muller. — Schweiz. mediz. Woch., 8 sept. 1921.

Cholestérine et Lipoïdes

Abelous. — Fonction cholestérinogène de la rate (Congrès physiol. Bruxelles, 1920).

Ambart. — Le rôle des lipoïdes dans le phènomène de l'hémolyse (Sem. méd., 28 juillet 1908).

Appert. — La portion corticale de la capsule surrénale (Presse méd., 28 octobre 1911).

Bar. — Leçon de pathologie obstétricale (Paris, 1907).

Biscous et Rousaud. — Variation de la cholestérinémie chez les hépatiques (Revue de méd., juin 1913).

— Taux comparé de l'urée et de la cholestérine (Presse méd., 1921).

Boissard. — Thèse de Lille.

Bracmeiter et Henes. — Deutsche medizin. Woch., 20 mars 1913. — Münchener med. Woch., 17 janvier 1922).

Burger. — La lipémie cholémique.

Chauffard. — La lithiase biliaire (Masson, 1922).

Chauffard, Guy-Laroche et Grigaut. — Cholestérinémie normale et pathologique (Annales méd., 1920, n° 2).

— Le taux de la cholestérinémie chez les hépatiques (Soc. de Biol., 7 janvier 1911).

— Evolution de la cholestérinémie au cours de l'état gravidique (Journal d'obst., mai 1911).

— Fonction cholestérinigénique du corps jaune (Archives d'obstétrique, mai 1912).

— Le cycle de la cholestérine dans l'organisme (Annales de méd., 1920, n° 3).

— Les dépôts locaux de la cholestérine (Annales de méd., 1920, n° 5).

Chauffard et Troisier. — Goutte et cholestérine (Annales méd., n° 3, 1921).

Cordier. — L'hypercholestérinémie dans le mal de Bright (Soc. de Biol., 1920-21).

Fronty. — La cholestérine et son rôle anti-hémolytique (Thèse Paris, 1909).

Gaucher. — Sur la teneur en cholestérine du sérum des syphilitiques (Acad. de méd., 16 juillet 1912).

Gastinel et Jacob. — Cholestérine et états cholestérinémiques (Bull. méd., n° 24, 1921).

Gonalous. — Variationes del la cholesterinemia durante el cielo menstrual (Semana medica Buenos-Ayres, n° 51, 1916).

Grigaut. — Le cyle de la cholestérinémie (Thèse Paris, 1913).

Grigaut-Bricourt. — Variation de la cholestérinémie (Presse méd., 1er juin 1921).

Iscovesco. — Les lipoïdes (Presse méd., 1908).

Kumangawa-Suto. — Méthodes de dosage des lipoïdes.

Klinkert. — Onderzoekingen omtrunt de cholesterine stof-wisseling (Nederl. tydsch. voor. geneeskunde, 1912).

Laroche et Grigaut. — Origine de la cholestérine et valeur de la théorie de Flint (Soc. de Biol., 26 octobre 1912).

Levène. — Structure and significance of the phosphatides (Physiological Rewiews, VI, n° 3, page 327).

Lemoine et Girard. — Défense de l'organisme par les lipoïdes (Annales de méd., 1920).

Lernoult (A.). — Les hypertendus (Revue moderne de méd. et de chir., 1921).

Linoissier. — Les phosphatides cérébraux et le régime des cholestérinémiques.

Mac Lean. — On the purification of phosphatides Biochem. Journal, t. II).

— On the socalled « acetone soluble phosphatides » (Biochem. Journal, t. VIII, 1914).

— The composition of « Lecithin » together with observations on the distribution of phosphatides in the tissues and methods for their extraction and purification (Biochem. Journal, t. IX, 1915).

— Lecithin and allied substances the lipins (Monographs on Biochemestry, 1918).

Mayer. — Contribution à la microchimie des surrénales (Soc. de Biol., 27 juillet 1912).

Mayer et Scharffer. — Recherches sur la teneur des tissus en lipoïdes (Journ. de physiol. et pathol. gén., t. XV).

Mayer et Scharffer. — Recherches sur la variation des équilibres cellulaires. Teneur des tissus en lipoïdes au cours de l'inanition absolue (Journ. de physiol. gén., t. XVI).

Mauriac. — Cholestérinémie au cours de la grossesse (Soc. de Biol., 6 janvier 1914).

Oulmont et Boidin. — Ictère hémolytique acquis avec hypocholestérinémie (Presse méd., 19 juin 1912).

Rouzaud et Cabanis. — Variation de la cholestérinémie au cours de vaccination anti-typhique (Presse méd., 12 mars 1913).

Tardet. — Comment abaisser la tension artérielle (Revue mod. de chir. et de méd.).

Terroine. — Le transport des graisses (Journ. de physiol. et de path., 1913).

Troisier et Grigaut. — Hypercholestérinémie d'origine surrénale (Presse méd., 28 décembre 1912).

Coagulation

Achard (Ch.) et M. Aynaud. — Action des anticoagulants sur les globulins (C. R. Soc. de Biol., 23 mai 1908).

Achard (Ch.) et Ch. Foix. — Recherches sur l'activité leucocytaire (Soc. de Biol., 28 nov. 1908) et Thèse de Ch. Foix. — Activité leucocytaire et pouvoir leuco-activant des humeurs (Paris, 1911).

Achard (Ch.), Léon Binet et A. Cournand. — Les variations du sucre sanguin à la suite de l'injection intraveineuse de novarsénobenzol (C. R. Soc. de Biol., 1er avril 1921).

Binet (Léon). — Modifications de la coagulabilité sanguine au cours de la sérothérapie (Soc. de Biol., 7 mai 1921).

Bloch (Marcel). — La coagulabilité (Thèse Paris, 1914).

Bodong (A.). — Uber Hirudin (Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1905, p. 242).

Cesana. — La retrazione del coagulo sanguino (Arch. di fisiol., 1919).

Dunnel, Levinson et Fisch. — La coagulation du sang embryonnaire (Journ. of experim. med., février 1920).

Doyon. — Action de la bile sur la coagulabilité du sang (Journ. de physiol. et de pathol. gén., mars 1910).

Doyon, Morel et Policard. — Propriétés anticoagulantes des extraits de foie (Acad. des sc. et Soc. de biol., 1911).

Doyon (M.). — Utilisation de la grenouille pour la démonstration de l'action anticoagulante des acides nucléiques (C. R. Acad. des sciences, 28 novembre 1921).

— Mécanisme régulateur de la composition du sang. Existence d'une sécrétion interne d'origine nucléaire (La Médecine, sept. 1921).

Drinker et Brittingham. — The cause of the reactions following the transfusion of citrated blood (Arch. of intern. med.. 1919).

— La cause des réactions consécutives à la transfusion du sang citraté (Arch. of intern. medicine Chicago, février 1919).

Duke.—The relation of blood platelets with the hemorragie disease (Journal of the amer. Assoc., 8 novembre 1910).

Flandin et Tzanck. — Action anticoagulante des injections intraveineuses d'arsénobenzène (Soc. de biol., 22 janvier 1921).

— Mécanisme de l'incoagulabilité du sang par les arsénobenzènes. Action des globulins (*Ibid.*, page 852).

Flandin, Tzanck et Roberti. — Un nouveau procédé de transfusion du sang par utilisation des propriétés anticoagulantes des arsénobenzènes (Bull. et mém. de la Soc. méd. des hôp. de Paris, séance du 21 octobre 1921, et Thèse de Lelong, Paris 1921).

Giraud (Georges). — Recherches hématologiques sur la transfusion du sang citraté (Arch. de méd. et de pharm. milit., mars 1918).

Gratia (André). — La coagulation (Soc. de Biol., 1919-20-21).

Haessler et (M.-G.) Stebbins. — Influence de la bile sur le temps de la coagulation du sang (The Journ. of experim. med., 1er mai 1919).

Hayem. — Leçons sur les maladies du sang (Paris, 1900).

Hédon (E.) — Les gaz du sang et les échanges gazeux respiratoires après la transfusion du sang citraté (Soc. de Biol., 6 juillet 1918).

— Sur la transfusion du sang lavé (C. R. Soc. anat., 4e session, 1902).

Hédon (E.). — Transfusion globules rouges en suspension dans le sérum artificiel (Arch. méd. exp., mai 1912).

— Sur la transfusion du sang incoagulable par citrate de soude (Presse méd., 19 juillet 1917).

— Le sang citraté : ses caractères, ses propriétés (Journal méd. français, mai 1919).

— Notes complémentaires sur la transfusion du sang citraté (Presse méd., 4 février 1918).

Howel. — The coagulation of blood (Cleveland med. Journ, 1910).

— Preparation of thrombin (American Journ. of physiol., 1910).

Huret. — Réactions consécutives à la transfusion du sang par la méthode du citrate de soude (Collected papers of mayo Clinic., vol. X, 1918).

Jeanbrau (Montpellier). — Les techniques de la transfusion du sang dans les grandes hémorragies (Journal méd. franç., mais 1919).

— La transfusion du sang dans l'anémie aiguë posthémorragique (Ve Congrès de la Soc. intern. de chir. Paris, juillet 1920).

Josué (O.) et Maurice Parturier. — Recherches sur la viscosité du sang humain (C. R. Soc. de Biol., 6 mai 1916).

Jousset (André) et Léon Binet. — L'hypotension artérielle au cours de la sérothérapie (Bull. et mém. de la Soc. méd. des hôp. de Paris, 18 mars 1921).

Langlois (J.-P.) et Léon Binet. — Les anticoagulants (Presse méd., 10 juin 1922).

Launoy (Léon). — C. R. Soc. de Biol., 22 janvier 1921.

Lewishon (New-York). — La transfusion du sang citraté (Presse méd., 15 octobre 1919).

Lisbonne et Lapeyre. — La coagulation des liquides d'hydrocèles (Soc. des sciences méd., Montpellier, 1921).

Mérel (V.). — Action anticoagulante des extraits d'organes (Thèse Montpellier, 1902).

Nolf. — La coagulation (Soc. de Biol., 1919-20-21).

— Contribution à l'étude de la coagulation du sang (Arch. intern. de physiol., 1908).

— La composition protéique du milieu humoral (Arch. intern. de physiol., 1910).

Tzanck. – Incoagulabilité sanguine in vitro par les arsénobenzènes (Soc. de Biol., 22 janvier 1921).

Unger (L.-J.). — The deleterious effect of sodium citrate employed in blood-transfusion (Journal of the amer. med. Assoc., 31 décembre 1921).

Weil. — La coagulation du sang dans les états hémorragiques (C. R. de la Soc. de Biol., 1906.— Presse méd., octobre 1905).

Whipple. — Febrinogen of the blood as influenced by the liver necrosis of chloroform poisoning (Journ. of exp. med., 1911, page 136).

Ictères hémolytiques

Beurmann (De), Bith et Cain.— Un cas d'ictère hémolytique syphilitique (Soc. méd. hôp., 2 décembre 1910).

Brulé. — Recherches récentes sur les ictères (1922).

Cavazzo (Ernesto). — Gli itteri emolitici (Milan, 1912).

Chauffard, Troisier et Girard. — Ictère aigu (Soc. méd. hôp., 31 mai 1912, Paris).

Chauffard et Jean Troisier. — La résistance globulaire et les ictères hémolytiques (Traité du sang. Baillère, 1913).

Chauffard. — Les ictères hémolytiques (Semaine méd., 27 janvier 1908).

Gaucher et Giroux. — Ictères hémolytiques de la syphilis secondaire (Annales des maladies vénériennes, juillet 1909-avril 1910).

Labbé (Marcel) et Bith. — Anémies graves et ictères hémolytiques acquis (Soc. méd. hôp., 8 mars 1912).

Guido-Bauti. — La splénomégalie hémolytique (Semaine méd., 5 juin 1912).

Guillain et Troisier. — Le rôle des hémolysines en pathologie (Congrès de Lyon, octobre 1911).

Troisier (Jean). — Rôle des hémolysines dans la genèse des pigments biliaires (Thèse Paris, 1910).

Widal, Abrami et Brulé. — Les ictères d'origine hémolytique (Archives des maladies du cœur, avril 1898).

— Ictères hémolytiques acquis (Douzième Congrès de médecine Lyon, 1911).

En ma qualité de Censeur de tour, j'ai lu la Thèse ayant pour titre :

Essai de pathogénie des états cholalémiques,

par Joseph Clottens.

Je pense que la Faculté peut en permettre l'impression.

Montpellier, le 20 juin 1922.

Le Professeur,

HÉDON.

Vu :

Montpellier, le 22 juin 1922.

Le Doyen,

E. DERRIEN.

Vu et permis d'imprimer :

Montpellier, le 23 juin 1922.

Le Recteur,

Jules COULET.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette École, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque!